

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-264722
(43)Date of publication of application : 29.10.1990

(51)Int.Cl. A61K 31/365
// A61K 35/78
C07D307/93

(21)Application number : 01-083907 (71)Applicant : TSUMURA & CO
(22)Date of filing : 04.04.1989 (72)Inventor : IKEGAWA TETSUO
IKEGAWA NOBUO
OOKUMA AKIHIRO

(54) ANTICANCER AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an anticancer agent containing tagitinin C as an active ingredient and having low toxicity, high safeness and excellent anticancer action.

CONSTITUTION: Tagitinin C extracted from the leaf of *Tithonia diversifolia* is added as an active ingredient and as necessary blended with a conventional formulation ingredient and formulated according to ordinary method to provide the aimed agent. The agent can be prepared in the form of an oral medicine such as tablet, capsule, granule, fine granule or inhalant or parenteral medicine such as injection or suppository. The agent is administered orally in an amount of 10mg–3g/day.adult, divided several times or parenterally in an amount of 1–500mg/day.adult based on the weight of tagitinin C.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑪公開特許公報 (A)

平2-264722

⑤Int. Cl.⁵
 A 61 K 31/365
 // A 61 K 35/78
 C 07 D 307/93

識別記号 ADU
 Z

7475-4C
 8413-4C
 7822-4C

⑥公開 平成2年(1990)10月29日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑦発明の名称 抗癌剤

⑧特願 平1-83907

⑨出願 平1(1989)4月4日

⑩発明者 池川 哲郎 千葉県千葉市幕張西1-13-2

⑪発明者 池川 信夫 東京都武蔵野市吉祥寺東町2-21-5

⑫発明者 大熊 哲江 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内

⑬出願人 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明月和田謹

1. 発明の名称

抗癌剤

2. 特許請求の範囲

タギチニンCを有効成分とする抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はタギチニンCを有効成分とする抗癌剤に関するものである。

[従来の技術および課題]

現在抗癌剤として臨床に使用されている薬物は、シクロフォスファミドに代表されるアルキル化剤、メソトレキセートに代表される葉酸拮抗物質、6-メルカブトプリンに代表されるプリン拮抗物質、フルオロウラシルに代表されるピリミジン拮抗物質、その他抗腫瘍性抗生素、植物アルカロイド、菌体成分、白金錯体等が挙げられる。しかしこれらの薬剤は、それぞれの副作用、投与形態、投与方法等の点で一長一短があり、癌の治療に対し満足すべき薬剤は開発されてはいない、そこで副作用

が少なく、制癌作用の強い理想的な薬剤の開発が望まれていた。

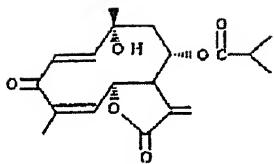
[課題を解決するための手段]

本発明者等は種々の植物の抗癌作用について研究を行っており、アフリカ産の薬用植物である *Gutenbergia cordifolia* から抗癌作用を有するイドメイン (Idomine) およびグーテンベルギン (gutenbergin) を単離し、開示している (特許公開 昭和63年270673号)。

今回、さらに燃素検討を行った結果、*Tithonia diversifolia* に含有されるセスキテルペン化合物であるタギチニンCに優れた抗癌作用を見いだし、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、タギチニンCを有効成分とする抗癌剤である。

タギチニンCの構造は以下に示す通りである。



また、タギチニンCはその構造は公知である(Nabin C. Baruah, Ram P. Madhusudanan, and Goparakrishna Thyagarajan, J. Org. Chem., 43, 1831(1979))が、抗癌作用を有することは従来全く知られていなかったことである。

タギチニンCは、例えば次のようにして得ることができる。

すなわち、*Tithonia diversifolia*の葉を乾燥させ、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン等の有機溶媒を用いて少なくとも1回抽出を行う。

抽出液を減圧下で濃縮を行い、抽出エキスを得る。この抽出エキスをシリカゲル等を担体に用いたカラムクロマトグラフィーに1回またはそれ以上付すことによって、目的とするタギチニンCを得ることができる。

のそれと一致した。

次にタギチニンCが制癌作用を示し、抗癌剤として有用であることについて実験例を挙げて説明する。

実験例1

タギチニンCを100μlのメタノールに溶解し、10%牛胎児血清(FBS)含有のRPMI-1640培地で継代培養されている子宮頸癌細胞HeLa-S2を 1×10^6 個/mlになるように0.95mlを取り、タギチニンCを溶解した溶液0.05mlを添加して均一になるようにした後、37℃で72時間培養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群についてメチレンブルー染色によって染色した後、620nmで吸光度を測定し、50%細胞増殖阻止濃度(IC₅₀)を求めた。

その結果、IC₅₀=0.527/mlであった。

実験例2

タギチニンCを100μlのメタノールに溶解し、10%FBS含有のRPMI-1640培地で継代培養さ

抽出は室温でよいが、使用する溶媒の沸点以下の温度まで加熱することによって行うのがより好ましい。

カラムクロマトグラフィーを行うにあたっての溶出溶媒は、クロロホルム、酢酸エチル、ヘキサン、メタノール等の単独または適宜任意の割合で混合した混合溶媒を用いる。

次にタギチニンCの製造の具体例を示す。

具体例1

*Tithonia diversifolia*の葉50gを乾燥させ、クロロホルム100mlを用いて50℃で3回抽出し、抽出液を減圧下濃縮を行うことによって抽出エキス1.7gを得た。この抽出エキス1.0gをシリカゲルを担体としたカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=1:1)に付し、目的成分を含む画分を減圧下濃縮することによって白色結晶200mgを得た。この白色結晶の理化学的性質は文献(Nabin C. Baruah, Ram P. Madhusudanan, and Goparakrishna Thyagarajan, J. Org. Chem., 42, 1831(1979))記載のタギチニンC

れている白血病細胞L-5178Yを 1×10^6 個/mlになるように0.95mlを取り、タギチニンCを溶解した溶液0.05mlを添加して均一になるようにした後、37℃で48時間培養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群についてトリパンブルー染色によって染色した後、検鏡してその生細胞数を算出し、IC₅₀を求めた。その結果、IC₅₀=0.177/mlであった。

実験例3

タギチニンCを100μlのメタノールに溶解し、10%FBS含有のRPMI-1640培地で継代培養されている白血病細胞L-1210を 1×10^6 個/mlになるように0.95mlを取り、タギチニンCを溶解した溶液0.05mlを添加して均一になるようにした後、37℃で48時間培養した。

培養後、無添加対照群と各濃度の試料添加群についてトリパンブルー染色によって染色した後、検鏡してその生細胞数を算出し、IC₅₀を求めた。

その結果、IC₅₀=0.247/mlであった。

実験例 4

6週令の雌性 BDF1マウスに白血病細胞 L-1210を 1×10^6 個腹腔内移植し、1日後から3日間連続してタギチニンCを腹腔内投与した。

投与液は10%DMSO溶液とし、タギチニンCを投与しないものを対照群とした。その結果、対照群の生存日数は8.3日($n = 6$)であったのに対し、タギチニンCを10mg/kgで投与した群の生存日数は10.8日($n = 6$)であり、対照群よりも明らかに延命した。

なお、実験例1～4において、タギチニンCの投与による副作用の発現は認められなかった。

以上のようにタギチニンCは優れた抗癌作用を有している。

また、ICR系雄性マウスを用いてタギチニンCの急性毒性試験を行ったところ、経口投与では29mg/kgで死亡例はなく、腹腔内投与でのLD₅₀は150mg/kgであった。

すなわち、タギチニンCは優れた抗癌作用を有し、さらに毒性が低く安全性の高い薬物であるこ

れ、防腐剤、着色剤、香料等を使用することができます。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスター、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスター、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ糊、水素添加植物油、ショ糖脂肪

とが証明された。つまり、従来より求められていた抗癌剤として重大な役割を果たすと考えられる。

次に、タギチニンCの投与量および製剤化について説明する。

タギチニンCはそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でタギチニンCの重量として10mg～30mgを、1日数回に分けての服用が適当と思われる。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスター、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進

剤エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

絶対無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、タギチニンCは、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、防腐剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の化合物の重量として1日1mg～500mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。

きる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。さらに、必要に応じて適宜、等強化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより何等制限されるものではない。

実施例 1

①コーンスターク	4.4 g
②結晶セルロース	4.0 g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5 g
④経質無水ケイ酸	0.5 g
⑤ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
⑥タギチニンC	1.0 g
計	100 g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打旋機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、タギチニンC 20mgが含有されており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 2

①結晶セルロース	84.5 g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5 g
⑥タギチニンC	1.0 g
計	100 g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および⑤の残量を加えて混合し、打旋機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、タギチニンC 20mgが含有されており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 3

①結晶セルロース	49.5 g
②10%ヒドロキシプロピル	
セルロースエタノール溶液	35 g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5 g
④ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
⑥タギチニンC	1.0 g
計	100 g

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解碎した後、③および④を混合し、打旋機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、タギチニンC 20mgが含有されており、成人1日10～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 4

①コーンスターク	34.5g
②ステアリン酸マグネシウム	50g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、筛选して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、タギチニンC 100mgが含有されており、成人1日2～5gを数回にわけて服用する。

20mgが含有されており、成人1日10～25カプセルを数回にわけて服用する。

実施例 7

①大豆油	5g
②注射用蒸留水	89.5g
③大豆リン脂質	2.5g
④グリセリン	2g
⑤タギチニンC	1g
重量	100g

上記の処方に従って⑤を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

実施例 5

①結晶セルロース	55g
②10%ヒドロキシプロピル	
セルロースエタノール溶液	35g
③タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ和した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、筛选して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、タギチニンC 100mgが含有されており、成人1日2～5gを数回にわけて服用する。

実施例 6

①コーンスターク	89.5g
②軽質無水ケイ酸	0.5g
③タギチニンC	10g
計	100g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、200mgを2号カプセルに充填した。

このカプセル剤1カプセルには、タギチニンC

特許出願人 株式会社 ツムラ
代表者 津村昭

